

PCT/JP03/10159

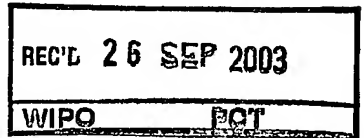
日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

08.08.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 4 月 1 日



出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 0 9 7 8 3 9  
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 9 7 8 3 9]

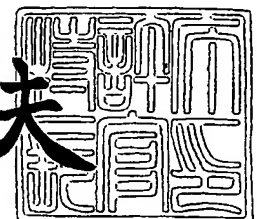
出 願 人  
Applicant(s): 大正製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 9 月 1 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 00YA-P3456

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 柿沼 浩行

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 佐藤 正和

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 浅沼 肇

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100115406

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐鳥 宗一

【選任した代理人】

【識別番号】 100122437

【弁理士】

【氏名又は名称】 大宅 一宏

【選任した代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0217520

【包括委任状番号】 0217879

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

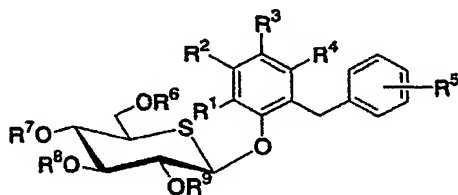
【書類名】 明細書

【発明の名称】 5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



(式中、 $R^1 \sim R^4$ は同一でもまたは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基又はヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基であり、 $R^6$ は水素原子、 $C_{2-6}$ アルカノイル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、 $R^7 \sim R^9$ は同一でもまたは異なってもよく、水素原子、 $C_{2-8}$ アルカノイル基又はベンゾイル基である。)で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1記載の5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項3】 SGLT2活性阻害剤である請求項2記載の医薬。

【請求項4】 糖尿病又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬である請求項3記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース供輸送体2 (SGLT2) の活性を阻害する5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導

体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療薬に関するものである。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

慢性的な高血糖が、インスリン分泌を低下させると共にインスリン感受性を低下させ、これらがさらに血糖の上昇を引き起こし糖尿病を悪化させると考えられている。これまでに、糖尿病治療薬として、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬等が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、グリコシダーゼ阻害薬には下痢等の副作用が報告されている。従って、これまでとは異なった新しい作用機序の糖尿病治療薬の開発が望まれている。

#### 【0003】

天然から単離されたグルコース誘導体であるフロリジンは、腎臓での過剰なグルコースの再吸収を阻害し、グルコースの排泄を促進して血糖降下作用があることが示された（非特許文献1、2）。その後、このグルコースの再吸収が、腎臓近位尿細管のS1サイトに存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体2（SGLT2）によることが明らかとなった（非特許文献3）。

#### 【0004】

この様な背景から、SGLT2阻害作用に基づく糖尿病治療薬の研究が盛んに行われ、数多くのフロリジン誘導体が報告されている（特許文献1～10）。また、フロリジン誘導体は経口投与すると、小腸に存在するグリコシダーゼでグリコシド結合が加水分解され、未変化体での吸収効率が悪く、血糖効果作用が弱い。そこで、フロリジン誘導体をプロドラッグにして投与し吸収効率を上げる、又はグリコシド結合を炭素に変換した化合物を合成し分解を防ぐなどの工夫がなされてきた（特許文献11～13）。

#### 【0005】

しかしながら、グルコースの環内酸素原子を硫黄原子に変換した5-チオグルコースとフェノールとの $\beta$ -グルコシド結合形成に関する報告例は一切ない。したがって、5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体のSGLT2阻害作用に関す

る報告もない。

【 0 0 0 6 】

【非特許文献 1】

J. Clin. Invest., 第80巻, 1037項, 1987年

【非特許文献 2】

J. Clin. Invest., 第87巻, 1510項, 1987年

【非特許文献 3】

J. Clin. Invest., 第93巻, 397項, 1994年

【特許文献 1】

ヨーロッパ特許公開EP0850948号、

【特許文献 2】

国際特許公開W00168660号、

【特許文献 3】

国際特許公開W00116147号

【特許文献 4】

国際特許公開W00174834号、

【特許文献 5】

国際特許公開W00174835号、

【特許文献 6】

国際特許公開W00253573号、

【特許文献 7】

国際特許公開W00268439号、

【特許文献 8】

国際特許公開W00268440号

【特許文献 9】

国際特許公開W00236602号、

【特許文献 1 0】

国際特許公開W00288157号

【特許文献 1 1】

米国特許US20010041674号

【特許文献12】

国際特許公開W00127128号

【特許文献13】

国際特許公開W00283066号

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2の活性を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す、糖尿病治療薬を提供することを目的としている。

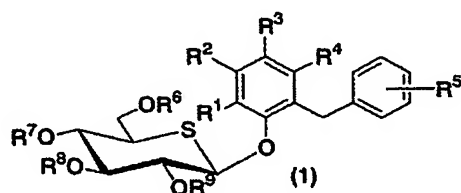
【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある特異な芳香族化合物をアグリコンに有する、5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体がSGLT2阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式

【0009】

【化2】



【0010】

(式中、 $R^1 \sim R^4$ は同一でもまたは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコシカルボニル基、ヒドロキシ基又はヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基であり、 $R^6$ は水素原子、 $C_{2-6}$ アルカノイ

ル基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、R<sup>7</sup>~R<sup>9</sup>は同一でもまたは異なってもよく、水素原子、C<sub>2-8</sub>アルカノイル基又はベンゾイル基である。)で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

その他の本発明は、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

その他の本発明は、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするSGLT2活性阻害剤を提供するものである。

その他の本発明は、5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬を提供するものである。

#### 【0011】

本発明において使用される用語が以下に定義される。

本発明において、「C<sub>x-y</sub>」とは、その後続く基がx~y個の炭素原子を有することを示す。

C<sub>1-6</sub>アルキル基は、炭素原子を1~6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、n-ヘプチル基などが挙げられる。

#### 【0012】

ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子などが挙げられる。

ヒドロキシC<sub>1-4</sub>アルキル基は、ヒドロキシ基(-OH)とC<sub>1-4</sub>アルキル基が複合した形態を示す。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基などが挙げられる。

#### 【0013】

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基は、炭素原子を1~6個有する直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を意味し、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基が好ましい。C<sub>1-4</sub>アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブト



キシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とC<sub>1-6</sub>アルコキシ基が複合した形態を示す。例えば、メトキシメトキシ基などが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基とは、直鎖状又は分岐鎖状のC<sub>1-5</sub>アルコキシ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0014】

ハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基は、その基上の水素原子がハロゲン原子によって置換されたアルコキシ基を示す。例えば、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフルオロエチル基、1,1,1-トリフルオロプロピル基、1,1,1-トリフルオロブチル基などが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基と1個のチオ基(—S—)が複合した形態を有しており、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基が好ましい。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などが挙げられる。

#### 【0015】

また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボ

キシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

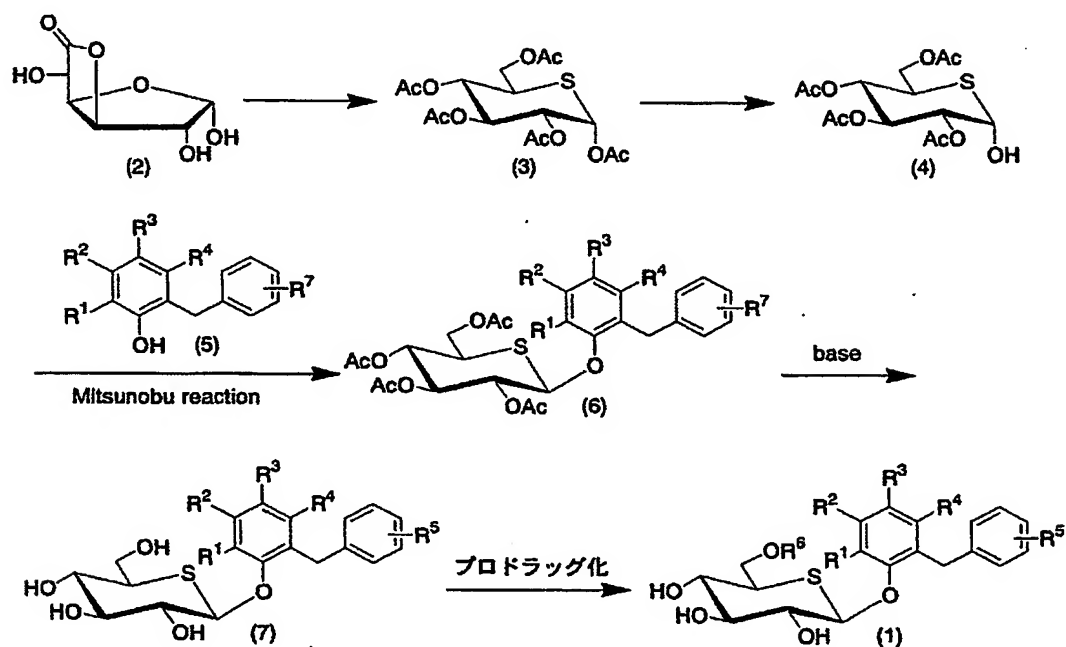
【0016】

【発明の実施の形態】

本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0017】

【化3】



【0018】

(式中の $R^7$ は前記の $R^5$ と同じ又は保護基のついた $R^5$ である。その他の $R^1 \sim R^4$ は前記と同じ意味を持つ。)

1, 2, 3, 4, 6-ペンターO-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (3) は、D-グルコフラノ-3, 6-ラクトン (2) から8工程で製造することができる (Tetrahedron Lett., 第22巻, 5061項, 1981年、J. Org. Chem., 第31巻, 1514項, 1966年)。

【0019】

次に、ペンターO-アセテート (3) を適当な溶媒 (DMF、THF、メタノール、エタノール等) 中でヒドラジンアセテート又はベンジルアミンを作用させ、選択的に1位アセチル基を脱保護することができる (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1

、2763項、1990年）。反応温度は室温から80℃で、反応時間は20分から24時間である。フェノール誘導体（5）は、国際特許W00168660号明細書等に従って製造することができる。

#### 【0020】

次に、光延反応（Org. Reactions, 第42巻, 第335項）を利用し、5-チオグルコース（4）とフェノール誘導体（5）からフェニル 5-チオ-β-D-グルコシド誘導体（6）を製造することができる。光延反応に適当な溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等であり、ホスフィン試薬としてトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンやジフェニル-2-ピリジルホスフィン等、ジアゾ試薬としてジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート等を用いることができる。反応温度は-20℃から室温が好ましい。

#### 【0021】

次に、化合物（6）を適当な溶媒（メタノール、エタノール、含水メタノール等）中にて、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等の塩基を用いアセチル基を除去して、本発明化合物（7）を製造することができる。

#### 【0022】

次に、本発明化合物（7）を適当な溶媒（コリジン、ピリジン等）中にて、酸無水物、クロロギ酸エステルなどの試薬を用い、水酸基のプロドラッグ化を行い、本発明化合物（1）を製造することができる。

#### 【0023】

##### 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

##### 参考例 1

4-クロロ-2-(4-エチルベンジル)フェノールの製造

4-クロロフェノール(2.0 g, 15.6mmol)、4-エチルベンジルアルコール(2.

12g, 15.6mmol)及びメタンスルホン酸(80mg, 0.83mmol)の混合物を160℃で25分間加熱攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、淡黄色油状の4-クロロ-2-(4-エチルベンジル)フェノール(1.78g, 46%)を得た。

#### 【0024】

##### 参考例2

##### 4-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)フェノールの製造

参考例1と同様の方法により茶色油状の4-ブロモ-2-(4-エチルベンジル)フェノール(35%)を得た。

#### 【0025】

##### 参考例3

##### 2,4-ジブロモ-6-(4-エチルベンジル)フェノールの製造

参考例1と同様の方法により無色粉末の2,4-ジブロモ-6-(4-エチルベンジル)フェノール(46%)を得た。

mp 90.0~91.5℃

または、2-(4-エチルベンジル)フェノール(1.01g, 4.76mmol)とDMF(5mL)の混合物にN-ブロモスクシニイミド(1.86g, 10.5mmol)のDMF(5mL)溶液を氷冷下にて滴下した。1時間後反応液を酢酸エチルで希釈して、飽和食塩水と飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製し、2,4-ジブロモ-6-(4-エチルベンジル)フェノール(85%)を得た。

mp 90.0~91.5℃

#### 【0026】

##### 参考例4

##### 3-(4-エチルベンジル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチルの製造

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(20g, 131mmol)及びメタンスルホン酸(80ml)の混合物にヘキサメチレンテトラミン(20g, 144mmol)を室温で少しずつ加えた。100℃で3.5時間攪拌した後、濃塩酸(10ml)及び水(300ml)を加えた。酢酸エ

チルで2回抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20~65:35)にて精製し、無色粉末の3-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(7.24g, 31%, mp 87.5~89.0℃)を得た。

#### 【0027】

3-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(4.0g, 22.2mmol)及びテトラヒドロフラン(100ml)の混合物に-70℃で4-エチルフェニルリチウム[1-ブromo-4-エチルベンゼン(12.3g, 66mmol)及びテトラヒドロフラン(200ml)の混合物にt-ブチルリチウム(66mmol)を-70℃にて加え30分間攪拌して調整した。]を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=65:35~50:50)にて精製し、淡黄色ガム状の3-[(4-エチルフェニル)ヒドロキシメチル]安息香酸メチル(2.92g, 46%)を得た。

#### 【0028】

3-[(4-エチルフェニル)ヒドロキシメチル]安息香酸メチル(2.88g, 10.0mmol)、10%パラジウム/炭素(200mg)、濃塩酸(0.5ml)及びメタノール(15ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製し、無色粉末の3-(4-エチルベンジル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(2.38g, 88%)を得た。

mp 134.0~137.0℃

#### 【0029】

##### 参考例5

##### 2-(4-エチルベンジル)レゾルシノールの製造

1,3-ジメトキシベンゼン(6.9g, 50mmol)及びテトラヒドロフラン(70ml)の混合物に、氷冷下、n-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液, 35ml)を加えて1.5時間攪拌した後に、4-エチルベンジルブロマイド(10g, 50mmol)を氷冷下

で加えてさらに3.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5~85:15)にて精製し、淡黄色粉末の1,3-ジメトキシ-2-(4-エチルベンジル)ベンゼン(6.37g, 49%, mp 62.5~66.5℃)を得た。

#### 【0030】

1,3-ジメトキシ-2-(4-エチルベンジル)ベンゼン(6.0g, 23.4mmol)及びピリジン塩酸塩(21.6g, 187mmol)の混合物を180℃で15時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を希塩酸水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製し、淡茶色油状の2-(4-エチルベンジル)レゾルシノール(5.2g, 97%)を得た。

#### 【0031】

##### 参考例6

##### 2-(4-トリフルオロメチルベンジル)フェノールの製造

マグネシウム(3.44g, 142mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に4-ブロモベンゾトリフルオリド(2~3ml)を室温に加えた。反応が開始したのを確認した後に残りの4-ブロモベンゾトリフルオリド(total 20.9g, 93.1mmol)のテトラヒドロフラン(56ml)溶液を滴下して、そのまま30分間攪拌した。反応液を氷冷した後、2-ベンジルオキシベンズアルデヒド(16.4g, 77.2mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~85:15)にて精製し、2-ベンジルオキシ-(4'-トリフルオロメチル)ジフェニルメタノールの粗生成物を得た。

#### 【0032】

上記で得た 2-ベンジルオキシ-(4'-トリフルオロメチル)ジフェニルメタノールの粗生成物、10%パラジウム/炭素(1.68g)、濃塩酸(3.4ml)及びメタノール(330ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で14.5時間攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=93:7~85:15)にて精製し、無色油状の2-(4-トリフルオロメチルベンジル)フェノール(17.5g, 90%)を得た。

#### 【0033】

##### 参考例 7

参考例 6 と同様にして、無色油状の 2-(4-フルオロベンジル)フェノール(99%)を得た。

#### 【0034】

##### 参考例 8

参考例 6 と同様にして、黄色油状の 2-(4-エチルベンジル)-4-メチルフェノール(88%)を得た。

#### 【0035】

##### 参考例 9

2-(4-エチルベンジル)-4-フルオロフェノール

2-ブロモ-4-フルオロフェノール (24.7g, 129mmol)、テトラブチルアンモニウムアイオダイド(4.8g, 13.0mmol)、炭酸カリウム(35.9g, 260mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(390ml)の混合物にベンジルブロミド(23.5g, 137mmol)を室温に加え1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル及び飽和食塩水の混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機相を飽和食塩水で2回洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~80:20)にて精製し、1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-フルオロベンゼン(33.0g, 90%)を得た。

#### 【0036】

マグネシウム(3.2g, 133mmol)及びテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-フルオロベンゼン(2~3ml)を室温に加えた。

少し加熱して反応が開始したのを確認した後に残りの 1-ベンジルオキシ-2-ブロモ-4-フルオロベンゼン (total 30.0g, 106mmol) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液を滴下して、そのまま 30 分間攪拌した。反応液を氷冷した後、4-エチルベンズアルデヒド (16.4g, 77.2mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10~80:20) にて精製し、2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-(4'-エチル)ジフェニルメタノールの粗生成物を得た。

#### 【0037】

上記で得た 2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-(4'-エチル)ジフェニルメタノールの粗生成物、10%パラジウム/炭素 (1.77g)、濃塩酸 (3.5ml) 及びメタノール (350ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で 13 時間攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10~80:20) にて精製し、黄色油状の 2-(4-エチルベンジル)-4-フルオロフェノール (21.0g, 85%) を得た。

#### 【0038】

##### 実施例 1

2-(4-エトキシベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (2.0g, 5.48 mmol)、2-(4-エトキシベンジル)フェノール (6.25g, 27.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.88g, 10.9 mmol) 及びテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に、氷冷下、ジエチルアゾカルボキシレート (40%トルエン溶液、4.79g) をゆっくり滴下した。室温で 17 時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=65:35) にて精製した。得られた粉末をメタノールから再結晶して無色粉末の標題化合物を (598mg, 19%) を得た。



ESI  $m/z$  = 597 ( $M+Na$ )

mp 93.0~94.5°C

【0039】

#### 実施例 2

2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

【0040】

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.20 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.60 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 5.16 (dd,  $J$  = 8.9 and 9.3Hz, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 5.39 (dd,  $J$  = 9.3 and 10.4Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J$  = 8.6 and 8.9Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 6H), 7.17-7.24 (m, 1H)

ESI  $m/z$  = 557 ( $M-H$ )

mp 114.0~119.0°C

【0041】

#### 実施例 3

2-(4-エチルベンジル)-4-クロロフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより淡黄色ガム状の標題化合物を得た。

【0042】

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.61 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 4.13 (dd,  $J$  = 3.7 and 8.1Hz, 1H), 4.25-4.36 (m, 1H), 5.14 (dd,  $J$  = 9.0 and 9.5Hz, 1H), 5.28 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J$  = 9.5 and 10.2Hz, 1H), 5.60 (dd,  $J$  = 8.7 and 9.0Hz, 1H), 7.00-7.20 (m, 7H)

ESI  $m/z$  = 615 ( $M+Na$ )

## 【0043】

## 実施例 4

2-(4-メチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

ESI m/z = 567 (M+Na)

mp 109.0~113.0℃

## 【0044】

## 実施例 5

2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.93 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 9.1 and 9.3Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.7Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.6 and 10.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 8.7 and 9.0Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H), 6.95-7.21 (m, 6H)

ESI m/z = 583 (M+Na)

mp 87.0~89.0℃

## 【0045】

## 実施例 6

2-(4-トリフルオロメチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.90 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 9.0 and 9.5Hz, 1H), 5.34-5.41 (m, 2H), 5.57 (dd, J = 8.5 and 9.1Hz, 1H), 7.01-7.29 (m, 6H), 7.50-7.53 (m, 2H)

ESI m/z = 621 (M+Na)

mp 144.0~145.0°C

【0046】

実施例 7

2-(4-エチルベンジル)-4-メチルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

ESI m/z = 595 (M+Na)

mp 77.0~79.5°C

【0047】

実施例 8

2-(4-エチルベンジル)-4-フルオロフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより黄色アモルファスの標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.22 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.61 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 9.0 and 9.5Hz, 1H), 5.25 (d, J = 8.7Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.6 and 10.3Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 8.7 and 9.0Hz, 1H), 6.71-7.13 (m, 7H)

ESI m/z = 599 (M+Na)

【0048】

実施例 9

2-(4-フルオロベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.93 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 9.0 and 9.4Hz, 1H), 5.33-5.41 (m, 2H), 5.59 (d, J = 8.7 and 9.0Hz, 1H), 6.91-7.26 (m, 8H).

ESI  $m/z$  = 571 (M+Na)

mp 99.0~103.0°C

【0049】

#### 実施例 10

2-(4-エチルベンジル)-4-ブロモフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより黄色アモルファスの標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.61 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 5.15 (dd,  $J$  = 8.5 and 8.7Hz, 1H), 5.38 (t,  $J$  = 8.9Hz, 1H), 5.60 (dd,  $J$  = 8.7 and 8.9Hz, 1H), 6.98-7.32 (m, 7H)

ESI  $m/z$  = 659 (M+Na)

【0050】

#### 実施例 11

2-ベンジルフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

ESI  $m/z$  = 553 (M+Na)

mp 124.5~125.5°C

【0051】

#### 実施例 12

3-アセチルオキシ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより淡黄色ガム状の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.18 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.57 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 4.10 (dd,  $J$  = 3.8 and 12.0Hz,

1H), 4.29 (dd,  $J = 5.2$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.14 (dd,  $J = 9.1$  and  $9.5\text{Hz}$ , 1H), 5.32 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.36 (dd,  $J = 9.5$  and  $10.0\text{Hz}$ , 1H), 5.58 (dd,  $J = 8.7$  and  $9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.98-7.07 (m, 5H), 7.20-7.30 (m, 1H)

ESI  $m/z = 639$  (M+Na)

【0052】

#### 実施例 13

2-(4-エチルベンジル)-4-(メトキシカルボニル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造  
実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色アモルファスの標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.88 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.13 (dd,  $J = 3.9$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (dd,  $J = 5.4$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.17 (dd,  $J = 8.8$  and  $9.3\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (dd,  $J = 9.3$  and  $10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dd,  $J = 8.5$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.03-7.11 (m, 4H), 7.13 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (dd,  $J = 2.2$  and  $8.7\text{Hz}$ , 1H)

ESI  $m/z = 639$  (M+Na)

【0053】

#### 実施例 14

2,4-ジプロモ-6-(4-エチルベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色粉末の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.01 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.63 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.93 (d,  $J = 15.4\text{Hz}$ , 1H), 4.02 (dd,  $J = 3.3$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.11 (d,  $J = 15.4\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (dd,  $J = 5.0$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (t,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.34 (dd,  $J = 9.2$  and  $10.7\text{Hz}$ , 1H), 5.51 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H),

5.70 (t,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.01-7.16 (m, 5H), 7.56 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H)

ESI  $m/z = 739$  (M+Na)

mp 162.5~163.0°C

【0054】

実施例 15

2-(4-ベンゾイルオキシベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色アモルファスの標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.94 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 5.18 (dd,  $J = 8.7$  and  $9.0\text{Hz}$ , 1H), 5.34-5.40 (m, 2H), 5.62 (dd,  $J = 8.5$  and  $9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.00-7.27 (m, 8H), 7.47-7.63 (m, 3H), 8.17-8.20 (m, 2H)

ESI  $m/z = 673$  (M+Na)

【0055】

実施例 16

2-[4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル]フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより黄色油状の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.90 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.04 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.28-4.47 (m, 1H), 4.50 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 5.13-5.19 (m, 1H), 5.32-5.39 (m, 2H), 5.62 (dd,  $J = 8.7$  and  $8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.97-7.27 (m, 8H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.99-8.03 (m, 2H)

ESI  $m/z = 701$  (M+Na)

【0056】

実施例 17

2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェニル 2,3,

4, 6-テトラ-*O*-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

実施例 1 と同様の操作を行うことにより無色ガム状の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.90 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.13 (dd,  $J = 3.7$  and  $11.8\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (dd,  $J = 5.1$  and  $11.8\text{Hz}$ , 1H), 5.12-5.20 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.28 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (dd,  $J = 9.5$  and  $10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.60 (dd,  $J = 8.7$  and  $9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (dd,  $J = 2.3$  and  $8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.02-7.11 (m, 4H)

ESI  $m/z = 641$  (M+Na)

【0057】

## 実施例 18

2-(4-エトキシベンジル)フェニル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

2-(4-エトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(400mg, 0.696 mmol)とメタノール(7 ml)の混合物にナトリウムメトキシド(19mg, 0.35 mmol)を加え、室温にて17.5時間攪拌した。反応液にDowex-50Wx8 イオン交換樹脂を加え中和し、混合物を濾過した。得られたろ液を濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1~10:1)にて精製し、無色粉末状の標題化合物(261 mg、92%)を得た。

【0058】

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J = 9.2$  and  $9.8\text{Hz}$ , 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.90-4.01 (m, 5H), 5.17 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.77-7.28 (m, 8H).

ESI  $m/z = 429$  (M+Na)

mp 182.0~183.5°C

【0059】

## 実施例 19

2-(4-エチルベンジル)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

リチウムアルミニウムハイドライド(90mg, 2.37mmol)及びテトラヒドロフラン(5ml)の混合物に氷冷下、2-(4-エチルベンジル)-4-(メトキシカルボニル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(293mg, 0.475mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に少量の酢酸エチルと水を加えてしばらく攪拌した後にクロロホルムで抽出して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)にて精製し、無色粉末の表題化合物(55mg, 28%)を得た。

【0060】

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J = 8.9$  and  $10.3\text{Hz}$ , 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.88-4.03 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 5.17 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.19 (m, 6H), 7.25 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H)

ESI  $m/z = 443$  ( $M+\text{Na}$ )

mp 202.5~205.0°C

【0061】

実施例 20

2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシフェニル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェニル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(115mg, 0.255mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(15mg, 0.09mmol)の混合物を室温で23時間、50°Cで1時間攪拌した後に、p-トルエンスルホン酸一水和物(23mg, 0.13mmol)を加えてさらに50°Cで5時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(0.5ml)を加えて、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1~9:1)にて精製し、無色粉末の表題化合物(85mg, 82%)を得た。

。



## 【0062】

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.85–2.94 (m, 1H), 3.24–3.33 (m, 1H), 3.56 (dd,  $J = 9.0$  and  $10.3\text{Hz}$ , 1H), 3.73–3.90 (m, 4H), 3.92 (dd,  $J = 3.7$  and  $7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.08 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.37 (dd,  $J = 2.3$  and  $8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.00–7.10 (m, 4H).

ESI  $m/z = 429$  (M+Na)

mp  $172.0\sim 173.5^\circ\text{C}$

## 【0063】

## 実施例 21

2-(4-エチルベンジル)フェニル 6-O-メトキシカルボニル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

2-(4-エチルベンジル)フェニル 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド(500mg, 1.33mmol)及び2, 4, 6-コリジン(5ml)の混合物に $-40^\circ\text{C}$ にてクロロギ酸メチル(151mg, 1.6mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を加えた後に $-10^\circ\text{C}$ まで1時間かけて昇温して、その後室温で2.5時間攪拌した。反応液を氷冷した10%塩酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1~20:1~10:1)にて精製し、無色粉末の表題化合物(340mg, 59%)を得た。

## 【0064】

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.58 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.04–3.14 (m, 1H), 3.26–3.34 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J = 9.2$  and  $10.3\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (s, 3H), 3.76–3.85 (m, 1H), 3.92 (d,  $J = 14.0\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (d,  $J = 14.0\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (dd,  $J = 6.2$  and  $11.3\text{Hz}$ , 1H), 4.48 (dd,  $J = 3.3$  and  $11.3\text{Hz}$ , 1H), 5.19 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.88–6.95 (m, 1H), 7.02–7.28 (m, 7H)

ESI  $m/z = 471$  (M+Na)

mp 102.0~104.5℃

各々対応する出発原料を用いて実施例 18、実施例 19、実施例 20 及び実施例 21 と同様な反応操作を行うことにより、表 1 に示す化合物を合成した。尚、表 1 には実施例 18、実施例 19、実施例 20 及び実施例 21 で合成した化合物を併せて標記した。

#### 【0065】

##### 試験例

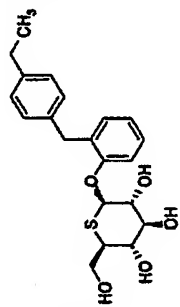
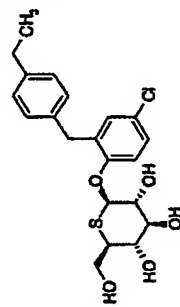
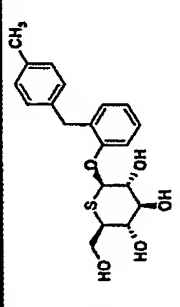
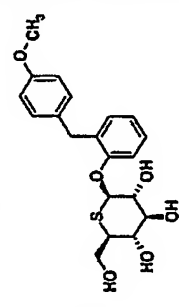
文献 (Aanal Biochem 1984, 201:301-305) 記載の方法に準じて調製したラット腎刷子縁膜小胞の懸濁液 (蛋白濃度 4mg/mL) 50  $\mu$ L を 37℃、2 分プレインキュベーションした後、これに、DMSO に溶解した披験化合物 (DMSO 終濃度 1%) 及び 10 mM Mannitol、100mM NaSCN 又は KSCN、10mM HEPES/Tris pH 7.4、D-glucose (終濃度 0.1mM)、D-[6-<sup>3</sup>H]glucose (Amersham) 1  $\mu$  Ci を混合した反応液 150  $\mu$ L を加えた。37℃ で 5 秒間反応を行った後、反応混合物に氷冷した 1 mL の反応停止液 (150mM NaCl、10mM HEPES/Tris pH 7.4、0.3mM フロリジン) を加えて反応を停止させた後、直ちに pore size 0.45  $\mu$ m のメンブレンフィルター (HAWP02500、Millipore) を用いて、急速濾過を行い BBMV を分離した。3 回フィルターを氷冷した反応停止液 4.5mL で洗浄後、十分に乾燥してから液体シンチレーションカウンター (Beckman) を用いて放射活性の測定を行い BBMV に取り込まれたグルコース量を定量した。

化合物無添加時のグルコース取り込み量を 100% とし、化合物を添加した時のグルコース取り込み量が 50% 阻害される化合物濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を算出した。

その結果を実施例と合わせて表 1 に示した。

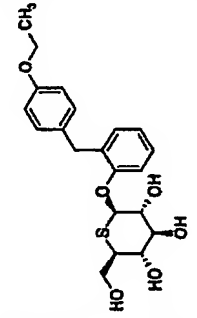
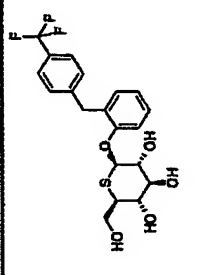
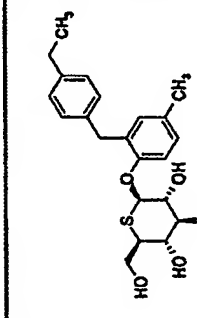
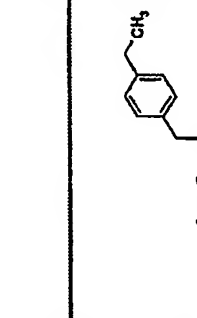
#### 【0066】

【表 1】

化合物 番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR, MS, mp	IC50 ( $\mu$ M)
化合物 1		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : $\delta$ 1.19 (t, $J$ = 7.3Hz, 3H), 2.58 (q, $J$ = 7.3Hz, 2H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.97-3.99 (m, 2H), 5.17 (d, $J$ = 8.5Hz, 1H), 6.91 (dt, $J$ = 1.2, 7.4Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 6H), 7.27 (d, $J$ = 7.9Hz, 1H) ESI $m/z$ = 389 (M-H) mp 154.0~169.0°C	0.2
化合物 2		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : $\delta$ 1.20 (t, $J$ = 7.6Hz, 3H), 2.60 (q, $J$ = 7.6Hz, 2H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.57 (dd, $J$ = 9.1 and 10.1Hz, 1H), 3.73-3.84 (m, 2H), 3.87-4.00 (m, 3H), 5.16 (d, $J$ = 8.7Hz, 1H), 6.96 (d, $J$ = 2.6Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.15 (dd, $J$ = 2.6 and 8.9Hz, 1H), 7.27 (d, $J$ = 8.9Hz, 1H) ESI $m/z$ = 423 (M-H) mp 173.5~177.5°C	0.39
化合物 3		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : $\delta$ 2.27 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.57 (dd, $J$ = 9.2 and 10.4Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 3H), 5.16 (d, $J$ = 8.5Hz, 1H), 6.88-7.20 (m, 8H) ESI $m/z$ = 399 (M+Na) mp 184.0~186.0°C	0.38
化合物 4		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : $\delta$ 2.91-2.93 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.58 (dd, $J$ = 9.2 and 10.4Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.77-3.81 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 3H), 5.17 (d, $J$ = 8.7Hz, 1H), 6.78-7.28 (m, 8H) ESI $m/z$ = 415 (M+Na) mp 166.0~167.5°C	0.56

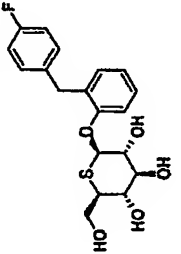
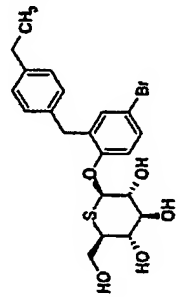
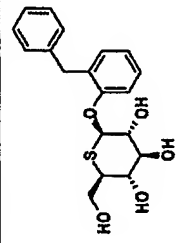
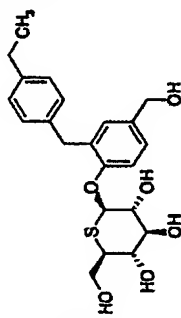
【0067】

【表 2】

化合物 5		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.35 (t, J = 7.0Hz, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.2 and 9.8Hz, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.90-4.01 (m, 5H), 5.17 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.77-7.28 (m, 8H). ESI m/z = 429 (M+Na) mp 182.0~183.5°C	0.48
化合物 6		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.88-2.95 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 9.0 and 10.3Hz, 1H), 3.72-3.89 (m, 2H), 3.89-3.94 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 2H), 5.20 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.10-7.32 (m, 3H), 7.39-7.53 (m, 4H). ESI m/z = 429 (M+Na) mp 182.0~183.5°C	0.62
化合物 7		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 9.2 and 10.4Hz, 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.88-3.95 (m, 3H), 5.11 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.8Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.8 and 8.6Hz, 1H), 7.05-7.16 (m, 3H). ESI m/z = 427 (M+Na) mp 154.0~156.0°C	0.35
化合物 8		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.59 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.0 and 10.2Hz, 1H), 3.74-3.90 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 3H), 5.12 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 3.1 and 9.5Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.25-7.29 (m, 1H). ESI m/z = 431 (M+Na) mp 163.0~165.5°C	0.38

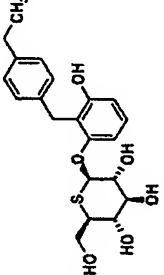
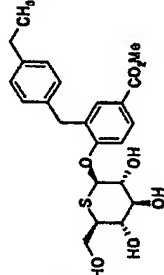
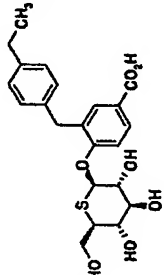
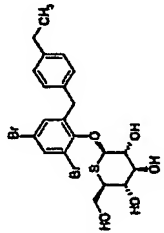
【0068】

【表 3】

化合物 9		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 2.88-2.95 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 9.0 and 10.1Hz, 1H), 3.73-3.84 (m, 2H), 3.84-4.06 (m, 3H), 5.19 (d, <i>J</i> = 8.7Hz, 1H), 6.89-6.98 (m, 3H), 6.89-6.98 (m, 3H), 7.05-7.19 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H). ESI m/z = 403 (M+Na) mp 157.0~158.5°C	0.16
化合物 10		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.20 (t, <i>J</i> = 7.6Hz, 3H), 2.59 (q, <i>J</i> = 7.6Hz, 2H), 2.90-2.93 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 9.1 and 10.3Hz, 1H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 3H), 5.15 (d, <i>J</i> = 8.7Hz, 1H), 7.11-7.12 (m, 5H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 2.4 and 8.8Hz, 1H). ESI m/z = 493 (M+Na) mp 172.0~173.5°C	2.4
化合物 11		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 2.88-2.95 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 9.2 and 10.1Hz, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.90-4.07 (m, 3H), 5.18 (d, <i>J</i> = 8.7Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.11-7.30 (m, 7H). ESI m/z = 385 (M+Na) mp 171.0~174.0°C	
化合物 12		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.19 (t, <i>J</i> = 7.6Hz, 3H), 2.57 (q, <i>J</i> = 7.6Hz, 2H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 8.9 and 10.3Hz, 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.88-4.03 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 5.17 (d, <i>J</i> = 8.7Hz, 1H), 7.04-7.19 (m, 6H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H). ESI m/z = 443 (M+Na) mp 202.5~205.0°C	

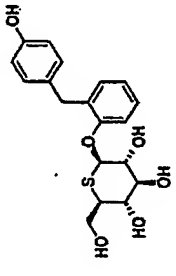
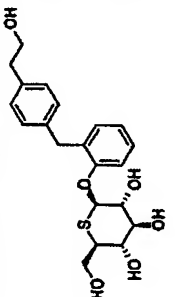
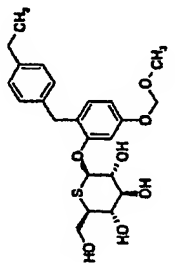
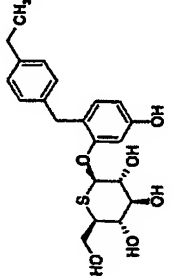
【0069】

【表 4】

化合物 13		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.17 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.55 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.2 and 9.9Hz, 1H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.89 (d, J = 14.3Hz, 1H), 3.90 (dd, 3.7 and 11.2Hz, 1H), 4.04 (d, J = 14.3Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.1Hz, 2H). ESI m/z = 429 (M+Na) mp 238.0~242.5°C
化合物 14		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.59 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.75-4.08 (m, 1H), 5.30 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.2 and 8.8Hz, 1H). ESI m/z = 471 (M+Na) mp 196.0~198.0°C
化合物 15		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.20 (t, J = 7.7Hz, 3H), 2.59 (q, J = 7.7Hz, 2H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.74-4.08 (m, 1H), 5.30 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.07-7.17 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.0 and 8.5Hz, 1H). ESI m/z = 457 (M+Na) mp 219.0~220.5°C
化合物 16		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.21 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.54-2.64 (m, 3H), 3.19 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 9.0 and 10.4Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 6.2 and 11.5Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 3.6 and 11.3Hz, 1H), 3.92 (t, J = 8.9Hz), 4.05 (d, J = 15.7Hz, 2H), 4.21 (d, J = 15.7Hz, 2H), 5.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 5H), 7.59 (d, J = 2.5Hz, 1H). ESI m/z = 429 (M+Na) amorphous

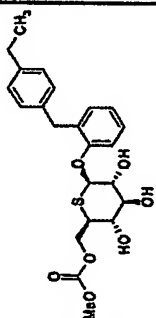
【0070】

【表5】

化合物 17		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.85-2.95 (m, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.2 and 10.4Hz, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 3H), 5.16 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.63-6.70 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H). ESI m/z = 401 (M+Na) mp 189.5.0~191.0°C
化合物 18		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.76 (t, J = 7.0Hz, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 9.1 and 10.2Hz, 1H), 3.71 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.88-4.05 (m, 2H), 5.16 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 7.03-7.20 (m, 6H), 7.24-7.30 (m, 1H). ESI m/z = 429 (M+Na) mp 154.5.0~156.5°C
化合物 19		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 9.0 and 10.3Hz, 1H), 3.72-3.82 (m, 2H), 3.83-3.96 (m, 3H), 5.12-5.17 (m, 3H), 6.62 (dd, J = 2.4 and 8.4Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.03-7.12 (m, 4H). ESI m/z = 473 (M+Na) mp 175.5~180.0°C
化合物 20		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 9.0 and 10.3Hz, 1H), 3.73-3.90 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 3.7 and 7.8Hz, 3H), 5.08 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 2.3 and 8.2Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H). ESI m/z = 429 (M+Na) mp 172.0~173.5°C

【0071】

【表 6】

化合物 21		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.04-3.14 (m, 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.2 and 10.3Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.92 (d, J = 14.0Hz, 1H), 3.99 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 6.2 and 11.3Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 3.3 and 11.3Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.02-7.28 (m, 7H). ESI m/z = 471 (M+Na) mp 102.0~104.5°C
-----------	---	--

【0072】



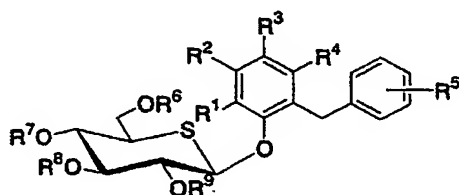
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎臓でのグルコース再吸収に関わるSGLT2を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す糖尿病治療薬を提供することを目的とする。

【解決手段】 式

【化4】



(式中、 $R^1 \sim R^4$ は同一でもまたは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基等であり、 $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基であり、 $R^6$ は水素原子、 $C_{2-6}$ アルカノイル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、 $R^7 \sim R^9$ は同一でもまたは異なってもよく、水素原子、 $C_{2-8}$ アルカノイル基又はベンゾイル基である。)で表される5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-097839
受付番号	50300541164
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成15年 4月 2日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 4月 1日

次頁無

特願2003-097839

出願人履歴情報

識別番号

[000002819]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都豊島区高田3丁目24番1号

氏 名

大正製薬株式会社